

Année 1955

N°....

253

T H E S E
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)
par

BARME, Michel, Lucien

Interne à l'Hôpital de l'Institut Pasteur
né le 25 Août 1926 à LAMBEZELLEC (Finistère)

Présentée et soutenue publiquement le :

METHODE DE DOSAGE D'UN ANTIBIOTIQUE
DANS LES HUMEURS APPLIQUEE A L'ETUDE DE LA TETRACYCLINE

Président : Monsieur le Professeur Raymond GARCIN

Editions A.G.E.M.P.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : BARME

Prénoms : Michel, Lucien.

Date de soutenance :

N° d'ordre :

1

BARME Michel, Lucien
Méthode de dosage d'un anti-
biotique dans les humeurs
appliquée à l'étude de la
tétracycline.
Paris Ed. A.G.E.M.P. 1955
Dact. in 4° 33 pages
Thèse Med.
N°

2

BARME Michel, Lucien
Méthode de dosage d'un anti-
biotique dans les humeurs
appliquée à l'étude de la
tétracycline.
Paris Ed. A.G.E.M.P. 1955
Dact. in 4° 33 pages
Thèse Med.
N°

3

BARME Michel, Lucien
Méthode de dosage d'un anti-
biotique dans les humeurs
appliquée à l'étude de la
tétracycline.
Paris Ed. A.G.E.M.P. 1955
Dact. in 4° 33 pages
Thèse Med.
N°

4

BARME, Michel, Lucien
Méthode de dosage d'un anti-
biotique dans les humeurs
appliquée à l'étude de la
tétracycline.
Paris Ed. A.G.E.M.P. 1955
Dact. in 4° 33 pages
Thèse Med.
N°



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553822_0043

Année 1955

N°

T H E S E
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)
par

BARME, Michel, Lucien,

Interne à l'Hôpital de l'Institut Pasteur
Diplômé de Microbiologie et d'Immunologie
de l'Institut Pasteur

Diplômé de Médecine tropicale et de Malariologie
de la Faculté de Médecine de Paris

Certificats d'Hématologie et de Coprologie
de la Faculté de Médecine de Paris

né le 25 Août 1926 à LAMBEZELLEC (Finistère)

Présentée et soutenue publiquement le :

METHODE DE DOSAGE D'UN ANTIBIOTIQUE
DANS LES HUMEURS APPLIQUEE A L'ETUDE DE LA TETRACYCLINE

Président : Monsieur le Professeur Raymond GARCIN

Editions A.G.E.M.P.



D O Y E N H O N O R A I R E

M. BAUDOUIN

P R O F E S S E U R S H O N O R A I R E S

MM. BAUDOUIN, BRINDEAU, CAZENAT, CARNOT, CHABROL, CHIVASSU
CHIRAY, CLERC, DEIBLT, GOUEROT (H.), GUILLAIN, HARVIER,
LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LHERMITTE, LIAN, LOEFLER,
MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MOLON, OLIVIER, (E.), OMBREDANNE,
SANNIE, SZARY, TANON.

D O Y E N Léon BINET
(membre de l'Institut)

A S S E S S E U R Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

MM.

ANATOMIE.....	CORDIER G.
Anatomie pathologique.....	DELARUE A.
Bactériologie.....	GASTINEL P.
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports.....	CHAILLEY-BERT P.
Biologie médicale	VERNE J.
Cancérologie médicale et sociale	HUGUENIN R.
Carcinologie	OBERLING C.
Chimie médicale	POJONOVSKI M.
(Hôtel-Dieu	BROCK
Cliniques (Broussais	DE GAUDART D'ALLAI-
Chirurgicales (SALPETRIERE	MONDOR H. (NLS
(COCHIN	QUENU
Clinique Chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERIE D'AUBIGNE
Clinique de cardiologie	DONZELOT E.

Clinique de Chirurgie infantile et Ortopédie.	FEVRE M.
Clinique de Chirurgie Pleuro-pulmonaire.....	MONOD R.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD E.
Clinique de Neuro-chirurgie	PETIT DUTAILLIS D.
Clinique de Puériculture	LELONG M.
Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques	DEGOS R.
Clinique des Maladies du Sang	CHEVALLIER P.
Clinique des Maladies du Système Nerveux ...	ALAJOUANINE T.
Clinique des Maladies d'Enfant	DEBRE R.
Clinique des Maladies Infectieuses	MOLLARET P.
Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale ..	DELAY J.
Clinique du Diabète sucré et des Maladies de la nutrition	BOULIN R.
Clinique Gynécologique	FUNCK BRENTANO P.
(Hôtel (Dieu	BENARD H.
Cliniques Médicales... (Bichat	LAROCHE G.
(Cochin	MOREAU R.
(Broussais	DE GENNES L.
Clinique Médicale d'Hydro-climatologie Thérapeutique	JUSTIN-BESANCON L.
Clinique Médicale Propédeutique	PASTEUR VALIERY RADOT I.
(Tarnier	LANTUEJOU L. P.
Cliniques Obstétricales Baudeloque	LEVY SOLAI E.
(PORT-Royal	LACOMME M.
Clinique Ophtalmologique	VELTER E.
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique	AUBIN A.
Clinique Physio-Pathologique des Problèmes Alimentaires (Chaire à titre personnel) ...	RICHEL C.
Clinique Psychiatrique Infantile.....	HEUYER C.
Clinique Rhumatologique et sociale	COSTE F.
Clinique Stomatologique	DECHAUME M.
Clinique Thérapeutique Chirurgicale	SENEQUE J.
Clinique Thérapeutique Médicale	LEMAIRE A.
Clinique Urologique	FEY B.
Embryologie	GIROUD A.
Génétique	LAMY M.
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie ..	MOUQUIN M.
Histologie	CHAMPY C.
Hygiène et Clinique de la Première Enfance ..	CATHALA J.
Hygiène et Médecine Préventive.....	JOANNON C.
Médecine du Travail	DESOLLE H.
Médecine Légale	PLEDELIEVRE R.
Parasitologie et Histoire Naturelle Médicale.	GALLIARD H.
Pathologie Chirurgicale	N.....
Pathologie Exotique	LAVIER G.
Pathologie Expérimentale et Comparée	LENEGRE
Pathologie Médicale	BARIETY M.
Pathologie et Thérapeutique Générales	N.....
Pharmacologie et Matière Médicale	HAZARD R.
Physico-chimie Médicale (chaire à titre personnel)..	DOGNON A.

Physiologie	BINET L.
Physique Médicale	STROHL A.
Radiologie Médicale	DESGREZ H.
Technique Chirurgicale	MOULONQUET P.
Thérapeutique	TURPIN R.

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES & AGREGES

	MM.
Anatomie	DEBEYRE J. DEIMAS A.
	(N.....
Anatomie Pathologique	(GAUTHIER VILLARS (Mile P.) Pr. s. ch. (BUSSET F. (GOUYGOU C.
Bactériologie	(FASQUELLE R. (NEVOT A.
Biologie Médicale	BOURLIERE
	(ETTORI J. Pr. s. ch.
Chimie Médicale	(JAYLE M.F.) Pr.s.ch. (SchAPIRA
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT
	(COUJARD R.
Histologie	(BULLIARD H(s. ch) (N.....
Hydrologie	DEBRAY C.
Hygiène	(BOYER J. (DEPARIS M.
	(DEROBERT L.
Médecine Légale du Travail	(GAULTIER M. (HADENGUE A.
Neurochirurgie	DAVID M.

Neurologie	SEZE (S. de)
	(GRASSET J.
	(ILPAGE F.
	(MAYER M.
Obstétrique.....	(MERGLER R.
	(MORIN P.
	(RAVINA J.
	(VANRANGOT J.
Ophthalmologie	(OFFRET G.
	(DESVIGNES P.
Orthopédie	JUDEE R.
	(HALPHEN E(s. ch)
Oto-Rhino-Laryngologie	(AUBRY M.
	(MADURO R.
Parasitologie	(BRUMPT L.
	(CHABAUD A.
	(ABOULKER P.
Pathologie Chirurgicale.....	(BAUMANN J.
	(GOSSET J.
	(HUGUIER J.
	(LAURENCE G.
	(LEGER L.
	(LORTAT JACOB J.
Pathologie Chirurgicale	(OLIVIER CL.
	(PADADOVANI P.
	(POILLIEUX M.
	(ROUX M.
	(RUDLER J.C.
	(VERNE J-M.
Pathologie Expérimentale.....	MERKLEN P.
	(JOSEPH R.
Pédiatrie	(LAPIANE R.
	(MARIE J.
	(BERNARD J.
	(BOUDIN G.
	(CASTAIGNE P.
	(CONTE M.
	(DECOURT J.
	(DOMART A.
	(DREYFUS Gilbert
	(FAUVERT F.
Pathologie Médicale.....	(HAMBURGER J.
	(KOURISKY R.
	(LAMOTTE M.

(MILLIEZ P.
(PEQUIGNOT H.
(PERRAULT M.
(RAMBERT P.
(THIEFFRY St
(TURIAF J.

Pharmacologie(-LEVY(Melle J.)
(Pr. s. ch.-
(-CHEYMOL JH.
(Pr. s; ch.-

Physiologie(-BARGELTON D.
(Pr. s. ch.-
(PARROT J.L.

Physique Médicale(-DJOURNO A.
(Pr. s. ch.-
(GOUGEROT I.

Pneumo-Phtisiologie(KREIS B.

Psychiatrie BARUK H.

Psychiatrie Infantile MICHAUX L.

Stomatologie(CERNEA P.
(CHAPUT(Mme A;)

Thérapeutique PERRAULT

chargé de l'enseignement

Urologie KUSS R.

A ma Mère

en simple témoignage de
mon affectueuse admiration,

A la mémoire de mon Père

A mon Frère

A toute ma famille.

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur Raymond GARCIN

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris,

Chevalier de la Légion d'Honneur.

Nous lui sommes bien reconnaissant de
nous avoir fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

A mes Juges

A mes Maîtres des Hôpitaux et de

la Faculté de Médecine de Paris

A mes Maîtres de l'Institut Pasteur.

A Monsieur le Professeur Jacques TREFOUEL

Directeur de l'Institut Pasteur

Membre de l'Institut

Membre de l'Académie Nationale de Médecine

A Monsieur le Docteur Noël BERNARD

Sous-Directeur de l'Institut Pasteur

En témoignage de respectueuse reconnaissance

A Monsieur le Docteur DUJARRIC de la RIVIERE

Sous-Directeur de l'Institut Pasteur

Membre de l'Académie Nationale de Médecine

A Monsieur le Docteur AUBLANT

Secrétaire général de l'Institut Pasteur

A Monsieur le Docteur Léopold NEGRE

Chef de Service honoraire de l'Institut Pasteur

Membre de l'Académie Nationale de Médecine

qu'il trouve ici, avec nos remerciements,
l'expression de notre profond respect.

A Monsieur le Docteur René MARTIN

Médecin-chef de l'hôpital de l'Institut Pasteur

Nous lui sommes très reconnaissants d'avoir bien voulu nous accueillir dans son service. Il a été pour nous un grand exemple au chevet des malades et nous avons beaucoup appris à ses côtés. Qu'il trouve ici le témoignage de notre profond respect et de notre dévouement.

A Monsieur le Docteur Bernard SUREAU

Médecin-Assistant de l'Hôpital de l'Institut Pasteur

que nous remercions vivement de nous avoir guidé pour la partie clinique et la rédaction de cet ouvrage.

A Monsieur le Docteur Yves CHABBERT

Chef de Laboratoire de l'Institut Pasteur

qui a bien voulu mettre à notre disposition ses remarquables connaissances en matière d'antibiotiques. Nous le remercions vivement de nous avoir guidés tout au long de ce travail.

A Monsieur le Docteur M. VERON

Chef de Laboratoire de l'Hôpital Pasteur,

A tous mes collègues et amis de

l'Internat de l'Hôpital Pasteur,

A Mademoiselle J. HERVE, et

à nos collaboratrices du Laboratoire de

l'Hôpital Pasteur.

Meis et Amicis

- INTRODUCTION -

En 1948, DUGGAR isole de *Streptomyces aureofaciens* un antibiotique, l'Auréomycine, qui devait connaître de larges applications au traitement d'affections microbiennes.

Deux ans plus tard, *Streptomyces ramosus* fournit à FINLAY la Terracycne, dont le spectre antibiotique se trouve à peu près superposable à celui du précédent.

Mais la toxicité de ces deux produits, déterminant en particulier des troubles digestifs parfois sévères, amènent MINIERI et ses collaborateurs à considérer un autre antibiotique, isolé lui aussi d'un *Streptomyces*, la Tétracycline.

Cette substance, dont la formule chimique est très voisine de celle des deux précédentes, manifeste, dès les premiers travaux menés par les auteurs américains, une toxicité beaucoup plus faible que l'auréomycine et la terramycine.

Nous avons eu l'occasion, dans le Service de notre Maître René MARTIN à l'hôpital PASTEUR, de traiter plusieurs malades avec cet antibiotique. Nous en avons profité pour en étudier la diffusion dans les humeurs après son administration par voie buccale.

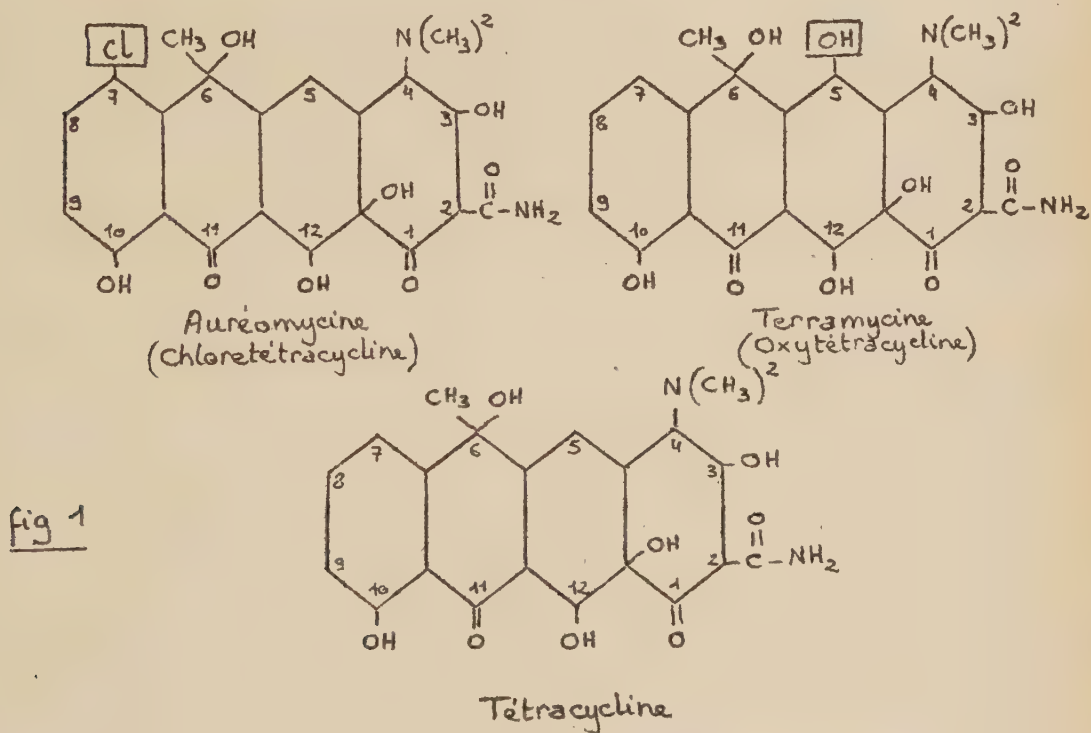
C'est le résultat de ce travail qui fournira l'objet principal de cet ouvrage.

Chapitre I

LA TETRACYCLINE

A. - Chimie. Préparation.

L'étude de la formule chimique de la tétracycline montre sa parenté étroite avec l'auréomycine et la terramycine. Elle ne diffère en effet de ces deux substances que par l'absence en C7 de l'atome de chlore porté par l'Auréomycine, ou chlortétracycline, et du groupement OH en C5 pour le Terramycine, ou oxytétracycline. (Fig 1)



Cette particularité chimique explique la préparation de la Tétracycline à partir de l'auréomycine soumise à une hydrogénation catalytique. En présence de Palladium, utilisé comme catalyseur, la réduction de la chlortétracycline par l'hydrogène aboutit à la formation de Cl H, libérant ainsi le carbone 7 de son chlore (BOOTH et MORTON) (1).

B. - Stabilité.

Pour les conditions variées de température et de pH, la tétracycline fait preuve d'une stabilité au moins égale à celle de la terramycine, et nettement supérieure à celle de l'auroéomycine.

En solution aqueuse ou sérique, les trois antibiotiques ne subissent aucune altération après six semaines de conservation à - 25°. Mais à la température de 5°, la chlortétracycline est en grande partie détruite au bout de 48 heures, tandis que l'oxytétracycline est notablement altérée dès la fin de la première semaine. La tétracycline, elle, conserve toutes ses propriétés après trois semaines (WRIGHT et coll.) (2).

Partant d'une solution aqueuse titrant 10 $\frac{8}{10}$ /cc, ENGLISH et ses collaborateurs (3) retrouvent, plusieurs jours après, la même quantité de tétracycline dans les échantillons conservés à basse température et ajustés à un pH faible ; mais lorsque la température atteint 37° la destruction de la tétracycline est notable dès 48 heures pour un pH élevé.

Le tableau suivant montre la labilité de la tétracycline aux pH 7 ou 8,5 à la température du laboratoire ou de l'étuve ; il montre aussi sa grande stabilité aux pH 3,5 et 5,2, lorsque la température s'élève.

THERMOLABILITE DE LA TETRACYCLINE

heures	pH	- 20°	10°	22°	37°
24	3	10	10	10	10
	5,2	10	10	10	10
	7	5	10	10	5
	8,5	10	10	10	5
48	3	10	10	10	10
	5	10	10	10	10
	7	10	10	10	5
	8,5	5	10	5	0,156
6 jours	3	10	10	5	10
	5	10	10	10	10
	7	10	10	10	0
	8,5	10	5	0,625	0

C. - Spectre antibiotique.

La parenté chimique de la tétracycline avec la terramycine et l'auréomycine s'accompagne d'une grande similitude d'action sur les différents germes pathogènes.

De même que les deux premiers antibiotiques parus dans le groupe des tétracyclines, le troisième est actif in vitro contre tous les germes gram positif. Il y a naturellement des exceptions pour quelques souches résistantes appartenant à différentes espèces, au premier rang desquelles se placent le Staphylocoque et le Streptocoque. La résistance de certaines souches de Staphylocoque est assez facilement acquise in vitro par passages successifs sur des milieux contenant des quantités croissantes de tétracycline. ENGLISH, P'AN et leurs collaborateurs (3), après douze passages, ont ainsi élevé la résistance d'une souche de staphylocoque doré de 0,1 μ /cc à 1 /cc. Ce mode de développement d'une résistance est comparable à celui obtenu avec l'auréomycine et la terramycine. MINIERI et FIELMAN (4) ont cependant noté que la production in vitro de souches résistantes est plus longue qu'avec l'auréomycine et la terramycine pour une même souche de staphylocoque doré.

Il convient de remarquer la résistance croisée d'une souche de staphylocoque à l'égard des trois antibiotiques du groupe des tétracyclines. D'emblée un germe résistant à l'auréomycine et à la terramycine l'est aussi à la tétracycline, avant même que cet organisme ait été au contact de l'antibiotique. Ce phénomène de résistance croisée, bien prévisible, n'existe pas, au moins primitivement, avec d'autres substances antibiotiques comme la pénicilline, la streptomycine ou la magnamycine (ENGLISH et P'AN) (3).

Différents auteurs américains ont noté une indifférence de quelques souches de corynébactéries (c. xerose par exemple) à l'égard de trois tétracyclines.

Parmi les nombreuses espèces de germes gram négatif appartenant aux différentes familles des Neisseriacées, Parvobactériacées et Entérobactériacées, les nombreuses souches sensibles à la tétracycline sont les mêmes que celles qui répondent à l'action de l'auréomycine et de la terramycine. Là encore, comme pour tous les antibiotiques, on ne peut parler de famille ou d'espèce sensible, mais de souche résistante

ou sensible.

In vitro, l'action de la tétracycline s'étend aussi aux germes anaérobies (ENGLISH et P'AN) (3)

En ce qui concerne les Spirochètes et les Richettsies, il semble que l'on puisse attendre de la tétracycline les mêmes effets thérapeutiques qu'avec les deux autres antibiotiques. SANCHEZ F.R. et coll. (19) ont traité six cas de typhus exanthématique confirmés par l'agglutination du protéus OX-19 et par la fixation du complément. Ils ont obtenu une chute de la température en un temps variant de 36 heures à 5 jours avec une disparition rapide des signes pathologiques. La guérison est survenue aussi rapidement qu'avec l'auréomycine.

L'action anti-virale, par contre, ne semble pas être meilleure que celle des deux autres tétracyclines.

En somme, la gamme, très étendue, des germes répondant à l'action de la tétracycline, est calquée sur celles de la chlortétracycline et de l'oxytétracycline, sans qu'aucune variation qualitative ne se soit manifestée jusqu'à présent.

En ce qui concerne les concentrations d'antibiotiques efficaces, les nombreux tests in vitro pratiqués par les auteurs américains montrent que les mêmes souches répondent à des taux très voisins, tantôt plus faibles, tantôt légèrement plus élevés. Mais si l'on fait la moyenne en tenant compte des variations dues aux techniques utilisées, on peut voir que, là aussi, se trouve une confirmation de l'étroite parenté existant entre les trois tétracyclines.

Le tableau suivant, emprunté à ENGLISH et P'AN (3) représente les concentrations minima inhibitrices pour un bon nombre de germes pathogènes courants. Dans les trois colonnes de droite sont juxtaposés les résultats obtenus avec les trois antibiotiques.

GERMES	Concentration minima inhibitrice en μ /cc		
	Tétracycline	Auréomycine	Terramycine
<i>Staphylococcus aureus</i>	0,39	0,39	0,19
<i>Streptococcus fecalis</i> 121	0,39	0,39	0,19
<i>Bacillus subtilis</i> 219	0,19	0,19	0,19
" <i>anthracis</i>	3,12	3,12	3,12
<i>Diplococcus pneumoniae</i> type I	1,56	1,56	3,12
" " type II	1,56	1,56	3,12
" " type III	1,56	1,56	3,
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> 15A	0,39	0,39	0,78
" " E1	0,39	0,39	0,78
" " G2	0,39	0,39	0,78
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	6,25	6,25	3,12
" <i>pseudodiphtheriae</i>	0,19	0,19	0,19
<i>Clostridium porfringens</i>	0,31	0,31	0,03
<i>Clostridium sporogenes</i>	0,62	1,25	0,31
<i>Clostridium tetani</i>	0,31	0,31	0,03
<i>Mycobacterium phlei</i>	0,15	0,15	0,07
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 132	0,78	0,78	0,39
<i>Aerobacter aerogenes</i> A	1,56	1,56	1,56
" " M	0,19	0,19	0,19
" " P	3,12	3,12	1,56
<i>Escherichia coli</i> 21	1,56	1,56	1,56
<i>Proteus vulgaris</i> I	100	100	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 173	25	12,5	12,5
<i>Salmonella typhi</i> 344	1,56	1,56	1,56
<i>Salmonella paratyphi</i> A	1,56	1,56	1,56
<i>Salmonella paratyphi</i> B	1,56	1,56	1,56
<i>Listeria monocytogenes</i>	1,56	1,56	1,56
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1,56	1,56	1,56
" <i>catarrhalis</i>	1,56	1,56	1,56
" <i>meningitidis</i>	3,12	3,12	3,12
<i>Haemophilus influenzae</i> B	0,39	0,78	0,39
<i>Shigella sonnei</i>	1,56	1,56	6,25
<i>Staphylococcus aureus</i> Finland	>100	>100	>100
" " Y 1	>100	>100	>100
" " 2873	>100	>100	>100
" " 2876	>100	>100	>100

MINIERT et FIRMANN (4) ont obtenu des résultats identiques sur une autre série de germes variés :

GERMES	Concentration minima inhibitrice en γ /cc		
	Tetracycline	Auréomycine	Terramycine
Staphylococcus aureus 209 P	0,39	0,29	0,58
Staphylococcus aureus 1242 A	0,78	0,39	0,78
Streptococcus pyogenes ATCC 8668	0,24	0,29	0,24
Strept. mitis ATCC 6249	0,14	0,14	0,29
Strept. focalis ATCC 7080	0,78	0,39	1,95
Diplococcus pneumoniae ATCC 6301	0,14	0,09	0,29
Sarcina lutea ATCC 9341	0,39	0,14	0,39
Escherichia coli ATCC 9637	1,17	1,45	1,17
Hemophilus influenzae ATCC 9333	0,31	0,31	0,31
Klebsiella pneumoniae PCI 602	0,58	0,29	0,58
Neisseria catarrhalis ATCC 8176	0,09	0,09	0,09
Aerobacter aerogenes	2,34	1,17	1,56
Proteus vulgaris ATCC 6380	3,9	4,6	3,12
Pseudomonas Aeruginosa ATCC 9027	25	25	14
Ebertella typhosa	2,34	1,56	1,17
Shigella dysenteriae ATCC 9853	3,12	3,12	6,25
Brucella bronchiseptica ATCC 4617	0,78	0,29	1,17
Candida albicans	>100	>100	>100
Pasteurella multocida ATCC 6529	0,19	0,09	0,04
Vibrio parcolans ATCC 8421	0,19	0,39	0,39

D. - Présentation.

Le chlorhydrate de tétracycline utilisé au laboratoire, se présente comme une poudre cristalline jaune vif, parfaitement soluble dans l'eau.

En thérapeutique, on l'administre en capsules contenant 0,25 g du produit, ou en comprimés au même dosage.

C'est sous ces deux dernières formes que nous l'avons utilisé, en adoptant la voie buccale, au cours du travail dont la relation va suivre.

Chapitre II

TITRAGES

A. - Méthode de titrage.

Pour déterminer la concentration en tétracycline des échantillons de sang, liquide céphalo-rachidien et urines, nous avons utilisé, guidés par les conseils de Y. CHABBERT, et sous la direction de notre maître René PARTIN, la méthode de diffusion verticale en gélose molle préconisée par MITCHINSON et SPICER (20) pour le dosage de la streptomycine, par CRAIPEAU et VELU pour la Pénicilline (21), en lui apportant quelques modifications.

a) Inoculum

Nous avons préparé une suspension de spores de *Bacillus cereus* n° 5 (ATCC 10702 - Coll.I.P. n°54-9) obtenue en chauffant vingt minutes à 60° l'émulsion d'une culture de ce germe en milieu sporogène. On conserve ainsi les spores vivantes en eau physiologique, réparties en tubes stériles stockés à la glacière. Ce procédé nous a permis de disposer du même inoculum pour toute l'expérimentation.

Les spores de *B. cereus* sont utilisées pour ensemen-
cer en profondeur une gélose molle à 1 %, glucosée à la proportion de 2cc
d'une solution de glucose à 30 % pour 30 cc de gélose. Le volume de
l'inoculum donnant une répartition de colonies convenable a été
déterminé empiriquement, et se trouve représenté par 1 cc de notre
suspension de spores étendue au 1/10 pour 30cc de gélose ; cette réparti-
tion correspond environ à 10⁵ spores par centimètre cube de gélose.

La thermorésistance des spores de *B. cereus* permet en ense-
mencement de la gélose à une température assez éloignée de son degré
de reprise en masse pour qu'on ait largement le temps de faire la réparti-
tion en tubes de cette gélose ; elle se fait en petits tubes de verre
calibrés à 7 mm de diamètre et de 3,5 cm de longueur.

b) gamme-étalon

En partant d'une solution mère de tétracycline
préparée extemporainement et titrant 1000 γ /cc, on établit d'abord

une solution à 100 γ /cc dans de l'eau distillée stérile, puis une gamme de dilutions au demi pour avoir des solutions contenant 20-10-5-2,5- 1,2- 0,6-0,3 et 0,15 γ /cc.

Pour les dosages dans le plasma sanguin, et afin de réaliser des conditions de diffusion en gélose aussi voisines que possible dans les solutions à comparer, la gamme-étalon finale est diluée dans du plasma au temps zéro, c'est-à-dire prélevé avant toute administration de l'antibiotique au malade.

Pour les dosages dans le liquide céphalo-rachidien ou dans l'urine on dilue avec de l'eau distillée stérile.

c) Répartition

La gélose ensemencée étant solidifiée dans les micro-tube au besoin par un bref séjour à la glacière, on répartit à la surface de cette gélose les différentes solutions étalon, ainsi que les liquides biologiques à titrer, les tubes sont reproduits à 4 ou 6 exemplaires pour pouvoir établir une moyenne. La quantité de la solution déposée au contact de la gélose importe peu ; le volume de 0,30 cc suffit, compte tenu de l'évaporation d'une partie du liquide qui pourra se produire.

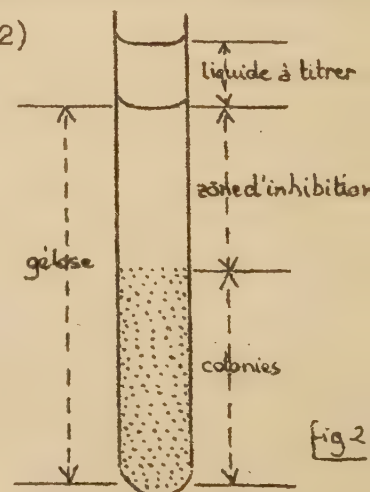
Nous avons l'habitude de laisser alors le portoir de tubes pendant quatre heures à la glacière, pour permettre la diffusion de la tétracycline dans la gélose avant toute croissance du germe test...

d) Lecture

Après une nuit à l'étuve à 37°, chaque spore de *B cereus* a donné naissance à une colonie, sauf dans la zone où l'antibiotique a diffusé. Cette zone s'étend à partir du ménisque de séparation. gélose liquide à titrer, sur une longueur verticale proportionnelle à la concentration en antibiotique du liquide-plasma ou autre. (Fig 2)

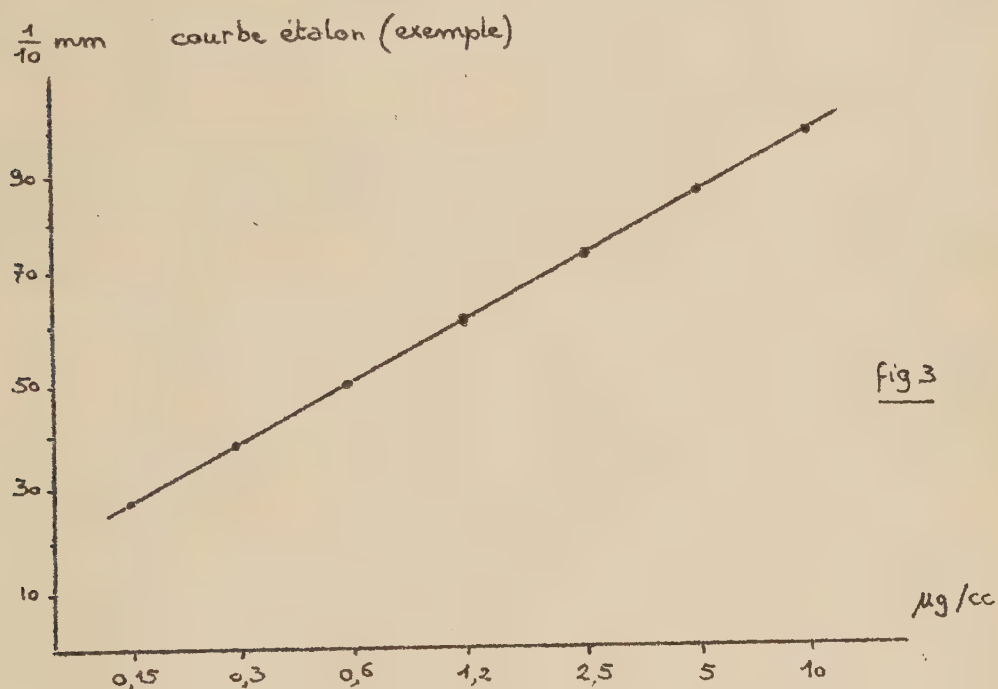
La gamme étalon permet d'établir la courbe de cette distance en fonction de la concentration connue en antibiotique.

Cette courbe est une droite si l'on porte les longueurs d'inhibition en valeurs arithmétiques et les concentrations en valeurs logarithmiques (fig 3).



Pour la détermination d'une concentration, on reporte sur la courbe la longueur d'inhibition obtenue avec un liquide biologique, et on lit le taux correspondant en gamma par centimètre cube.

La mesure de la zone d'inhibition est faite avec précision à l'aide d'un microscope à faible grossissement dont l'oculaire comporte un réticule dans son champ, et dont la platine est mobile dans un sens latéral. En déplaçant la platine portant un tube à examiner, on amène en coïncidence avec le fil sagittal du réticule, d'abord le ménisque gélose-liquide, puis la limite de la zone d'inhibition des colonies de *B. cereus*. Le déplacement de la platine est mesuré par un vernier au dixième de millimètre solidaire de la molette qui commande le mouvement de translation de cette platine.



B. -- Doses administrées.

Les prises de tétracycline ont été répétées toutes les six heures. Nous avons donné aux malades des doses variant de 1 gr à 3 gr par jour, ce qui représente une, deux ou trois capsules de 0,25 g toutes les six heures.

L'un d'eux reçut une dose unique de 0,50 gr.

C. -- Prélèvements.

Les ponctions veineuses ont été pratiquées, chez les malades recevant un traitement de plusieurs jours, après un délai de 48 heures,

pour permettre une stabilisation des taux sanguins. Elles ont été répétées 1 heure, 3 heures et 6 heures après une prise de Tétracycline. Le sang a été recueilli sur citrate de soude et centrifugé immédiatement. Le plasma surnageant a été aussitôt séparé, et placé, en tubes de Kahn, dans le tiroir de congélation d'une réfrigérateur. Nous avons ainsi évité un séjour prolongé à la température ordinaire qui aurait été utile pour permettre la coagulation et l'exsudation du sérum ; bien que la tétracycline possède une stabilité marquée à la température du laboratoire, nous avons préféré lui éviter ce séjour qui risquait d'entraîner une dénaturation, au moins partielle de l'antibiotique.

L'addition de Citrate de Na à la proportion de 0,05 % (une goutte d'une solution à 50 % pour 5 cc de sang) ne semble pas apporter une cause d'erreur au titrage. Pour chaque dosage, nous avons fait un tube témoin avec du plasma temps zéro citraté, et nous n'avons jamais observé d'inhibition du B. cereus.

Le liquide céphalo-rachidien et l'urine ont été également placés dans le congélateur, aussitôt après leur prélèvement, en attendant leur titrage.

Chapitre III

RESULTATS

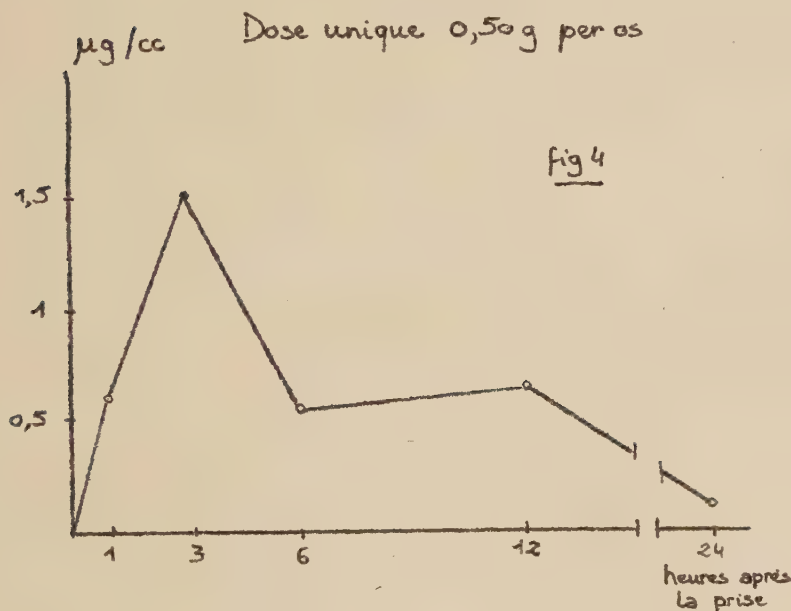
A. -- Concentrations sanguines.

a) Dose unique

Nous avons administré à un malade adulte une dose unique de 0,50 g de tétracycline. Les prises de sang ont été faites 1 heure, 3 heures, 6 heures, 12 heures et 24 heures après l'ingestion.

Les dosages ont montré que :

- Dès la première heure qui suit l'ingestion, on décèle l'antibiotique dans le plasma, à un taux encore faible, mais facilement dosable : 0,6 γ /cc (fig.4)

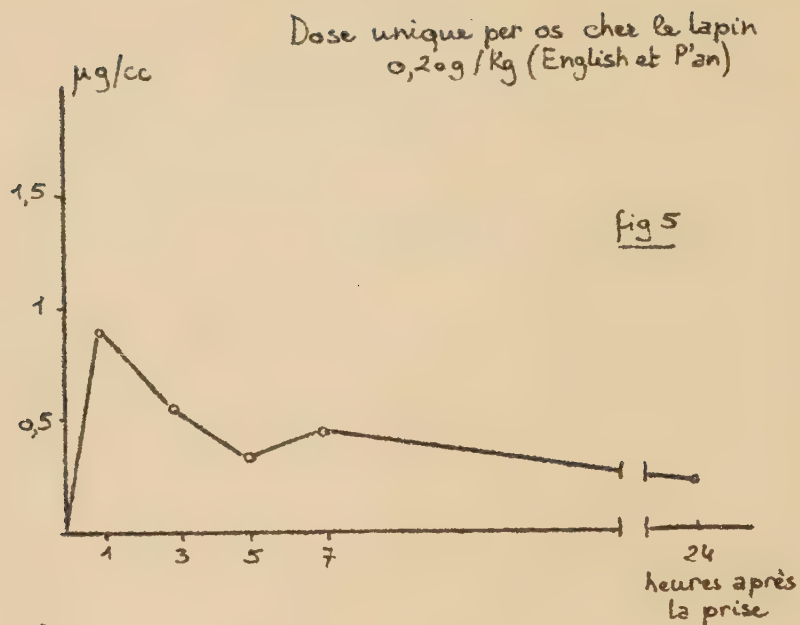


- le taux maximum est établi à la 3ème heure où l'on atteint 1,5 γ /cc.
- La décroissance est ensuite progressive jusqu'à la 24ème heure où l'on ne retrouve que des traces de tétracycline.

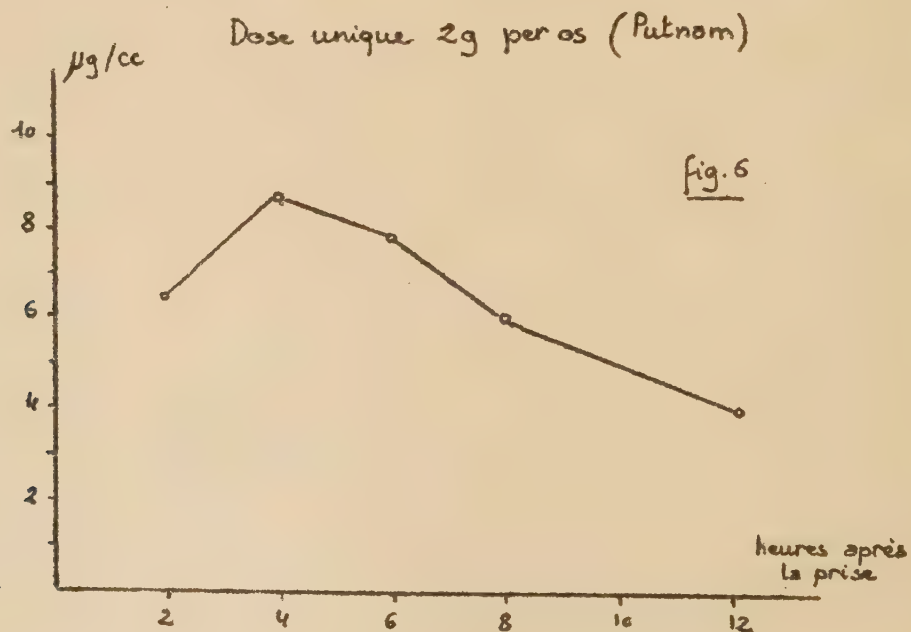
ENGLISH et P'AN (3) ont étudié le passage dans le sang, de la tétracycline administrée per os au lapin. Ils ont obtenu un taux maximum dès la première

heure, de 0,89 γ /cc pour une dose de 0,20 gr par kilog de poids (fig 5).

Le taux baisse ensuite lentement et peut être encore mesuré après 24 heures.



Chez l'homme, PUTNAM, HENDRICKS et WELCH (5), ont aussi administré des doses uniques de tétracycline. Ils ont établi la courbe moyenne de dix s correspondant à des prises isolées de 2 gr de l'antibiotique (fig. 6).



Ils ont obtenu des taux élevés, atteignant près de 9 µg/cc dès la 4ème heure. L'antibiotique est ensuite régulièrement éliminé les heures suivantes.

La traversée de la barrière intestinale semble donc relativement rapide, puisque, dès la première, on peut déceler la tétracycline dans

la circulation sanguine. Le taux maximum se situe en général vers la 3ème ou la 4ème heure, pour baisser ensuite régulièrement au fur et à mesure de son élimination qui est réalisée à peu près complètement au bout de 24 heures.

Il est évident que l'étude de la diffusion d'un antibiotique administré en une seule dose ne présente qu'un intérêt purement expérimental. En thérapeutique humaine, on l'administre toujours par prises répétées afin de maintenir dans les humeurs une concentration du médicament suffisante pour qu'il puisse exercer pendant plusieurs jours son action antibactérienne.

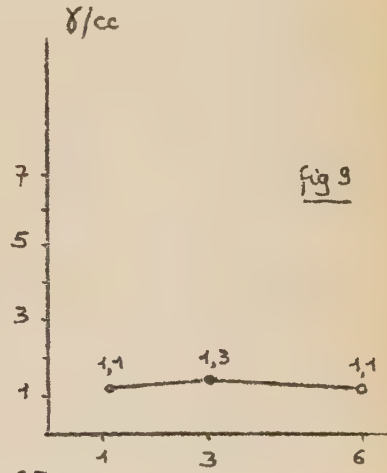
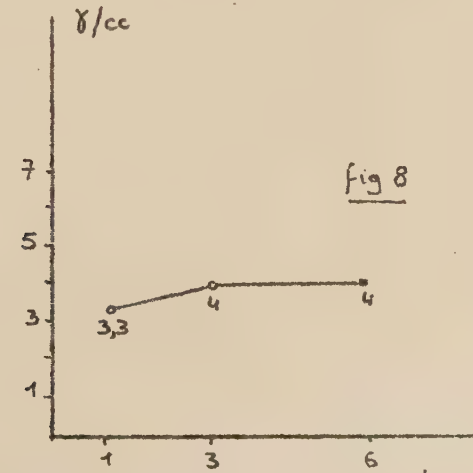
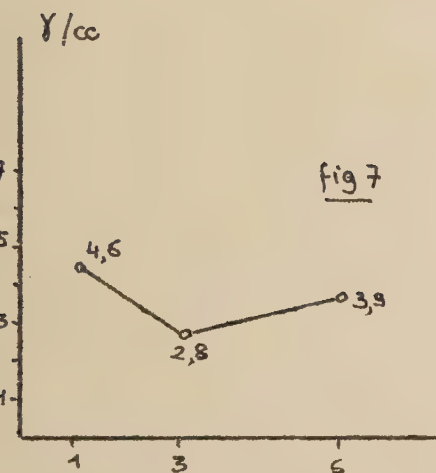
C'est pourquoi nous avons préféré étudier la tétracyclinémie chez des sujets recevant des doses multiples de la drogue.

b) Doses répétées.

Nous avons donné la tétracycline par prises répétées toutes les six heures, soit une, deux ou trois capsules quatre fois par jour.

Les résultats obtenus, très variables selon les sujets, sont représentés sur les courbes des figures 7, 8 et 9. Ces trois courbes établies chez des sujets recevant des doses faibles (0,25 gr toutes les six heures) montrent déjà, au bout de 48 heures de traitement, un certain degré d'accumulation de tétracycline dans le sang, jusqu'à un taux à peu près constant. A posologie égale, ces taux sont nettement supérieurs à ceux obtenus après la prise unique.

Malades recevant 1gr. de Tétracycline par jour (0,25 g ttes les 6 h.)



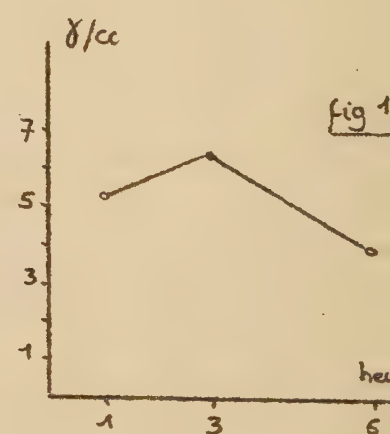
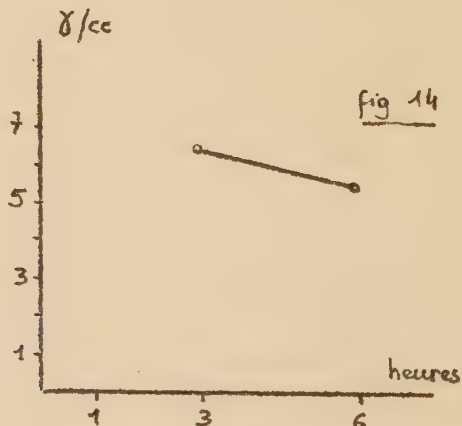
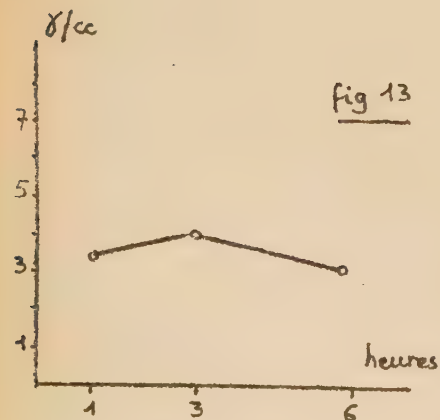
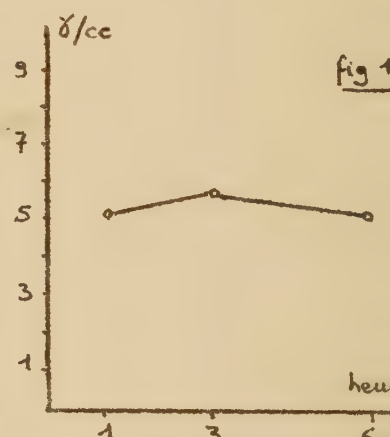
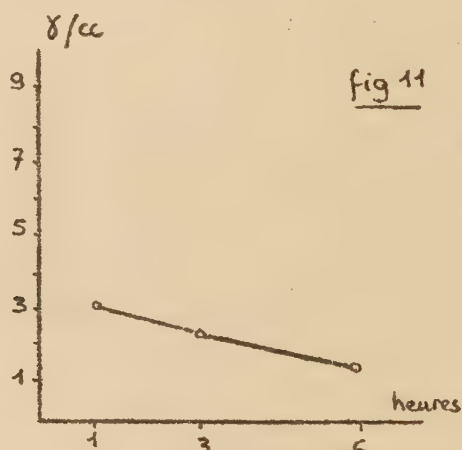
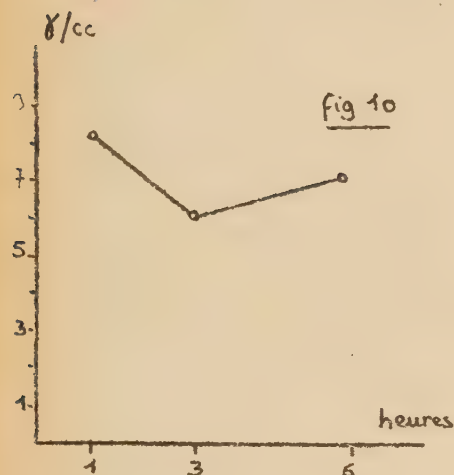
heures après une prise de 0,25 g.

Malades recevant 2 gr de tétracycline par jour.

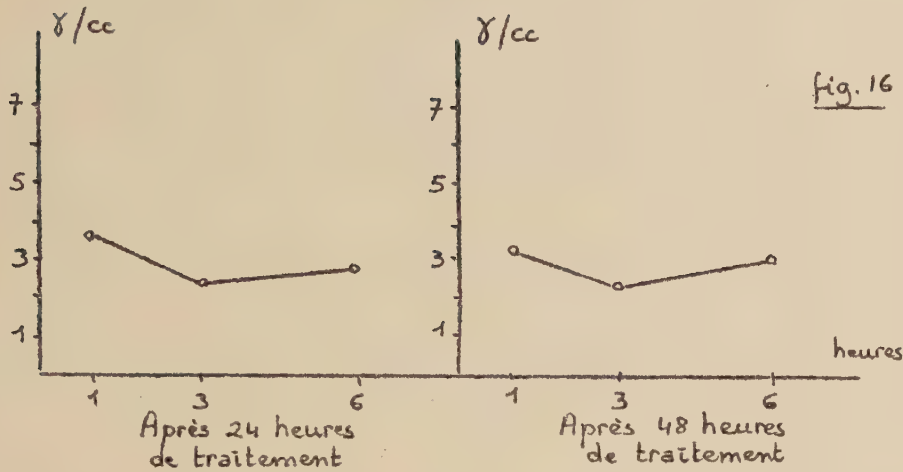
Les courbes de tétracyclinémies correspondantes sont représentées sur les figures 10 à 16.

Chez l'un de ces malades recevant 0,50 gr toutes les six heures, nous avons effectué les prises de sang pour dosages, d'abord après 24 heures de traitement, puis après 48 heures. On voit sur les courbes (Fig. 16 que le taux constant est atteint dès 24 heures. Aucune augmentation de ce taux n'est obtenue après 48 heures, un jour de traitement semble donc suffire pour que soit établi l'équilibre entre les passages de la tétracycline du tube digestif dans le sang, et son élimination par les différents émonctoires.

Malades recevant 2 gr. de Tétracycline par jour
(0,50 g. ttes les 6 h.)

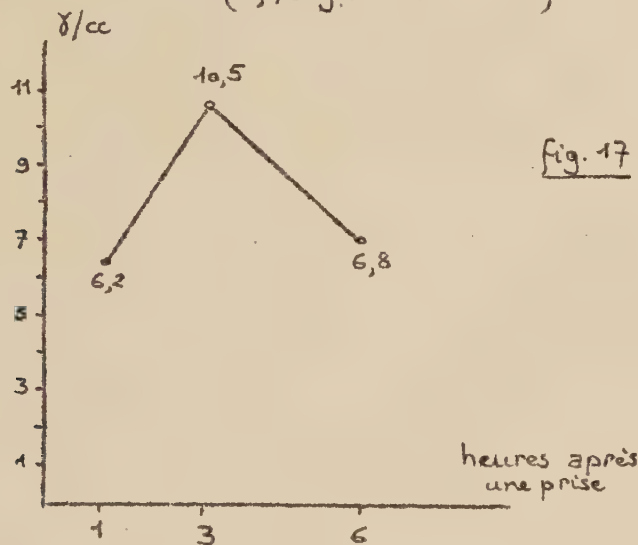


0,50 gr. ttes les 6 heures



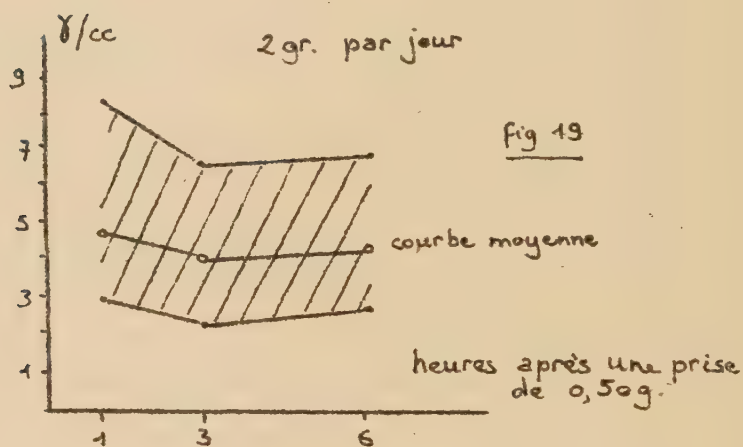
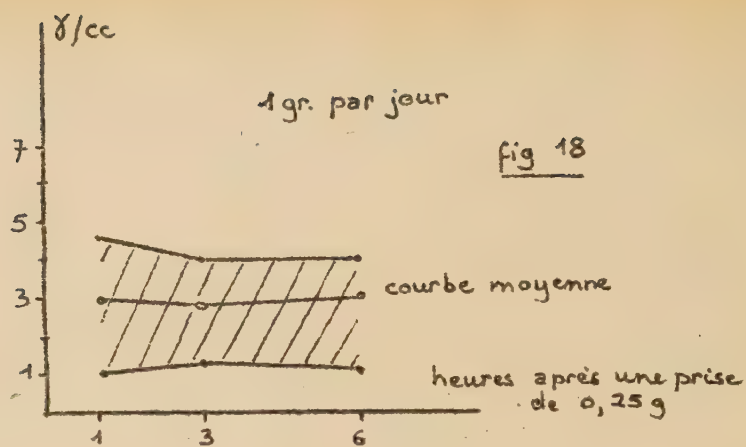
Tétracyclinémié pour quatre prises de 0,75 gr par jour.

Malade recevant 3gr. de Tétracycline par jour
(0,75 gr. ttes les 6h.)



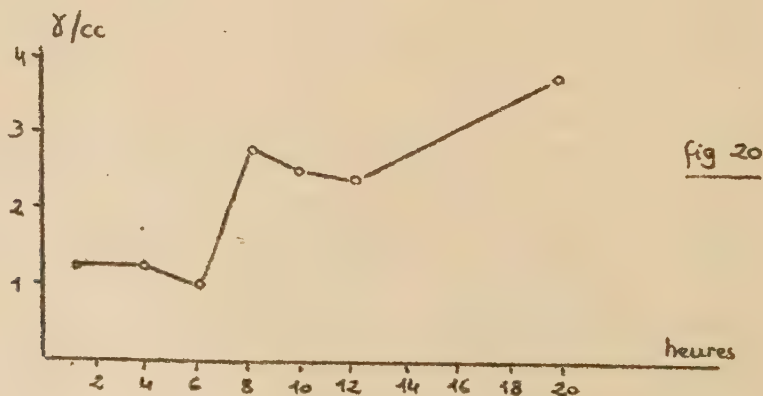
L'examen de ces quelques courbes montre que le niveau de tétracyclinémié est variable chez des sujets différents recevant une même dose. On peut cependant remarquer une certaine proportionnalité, entre le taux moyen et la posologie.

Si l'on groupe en un seul schéma les courbes très disparates réalisées chez ces divers malades, on obtient une zone de tétracyclinémié qui montre les limites supérieures et inférieures que l'on peut attendre pour un traitement par les doses considérées. (fig. 18 et 19)



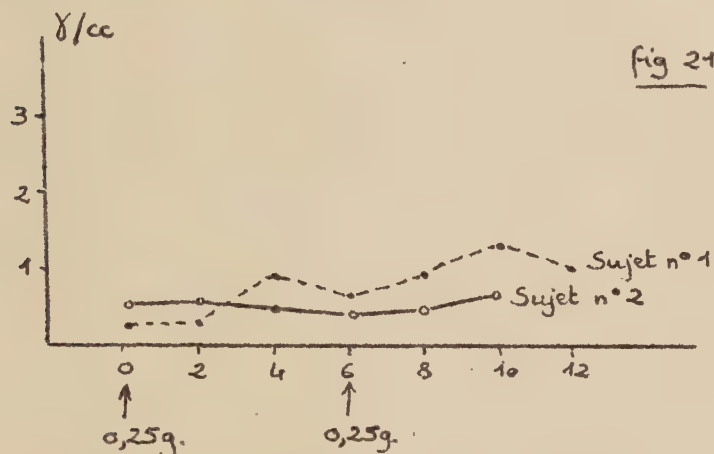
PUTNAM, HENDRICKS et WELCH (5) ont obtenu des taux comparables avec 0,50 gr de tétracycline toutes les six heures, soit 2 gr par jour, La moyenne des taux obtenus chez dix sujets est représentée sur la figure 20

0,50 gr. ttes les 6 h (Putnam)



MAYNARD et ANDRIOLA (6), pour deux prises de 0,25 gr de tétracycline par jour, ont suivi le taux sanguin toutes les deux heures chez deux sujets différents (fig. 21).

0,25 gr. ttes les 6 h (Maynard et Andriola)



Les concentrations, faibles au début, s'élèvent à chaque prise. On voit ici se dessiner un effet de sommation des taux sanguins consécutivement aux prises orales.

L'examen de ces courbes de tétracyclinémie, compte tenu des modalités d'administration, permet de tirer quelques conclusions ; elles sont, d'ailleurs, communes aux différentes antibiothérapies par voie buccale, mais surtout aux trois antibiotiques du groupe des Tétracycline.

1 - A partir de la troisième heure qui suit l'ingestion de la première dose, on atteint un taux sanguin qui peut agir sur un bon nombre d'espèces sensibles.

2 - Ce taux augmente progressivement lorsque l'on répète les prises. Le rythme d'une prise toutes les six heures est suffisant pour maintenir une concentration stable : entre deux prises, on n'observe jamais une chute importante de tétracyclinémie. Au contraire, chez certains sujets, le taux maximum est observé dans l'intervalle de deux prises.

3 - Il s'établit, au bout d'un temps variable avec les sujets, temps qui se situe entre 24 et 48 heures, un équilibre entre le passage de l'antibiotique des voies digestives vers le sang, d'une part, et son élimination par les selles et les urines d'autre part. On obtient

alors un taux subissant seulement de légères variations, et qui doit se maintenir aussi longtemps que dure le traitement.

4 - La réponse à des doses différentes ou à des doses identiques est extrêmement variable d'un sujet à l'autre. C'est ainsi que les courbes 7 et 8 obtenues chez des malades recevant seulement 1 gr par jour, arrivent au même niveau que chez les malades des courbes 13 et 16 qui reçoivent une dose double.

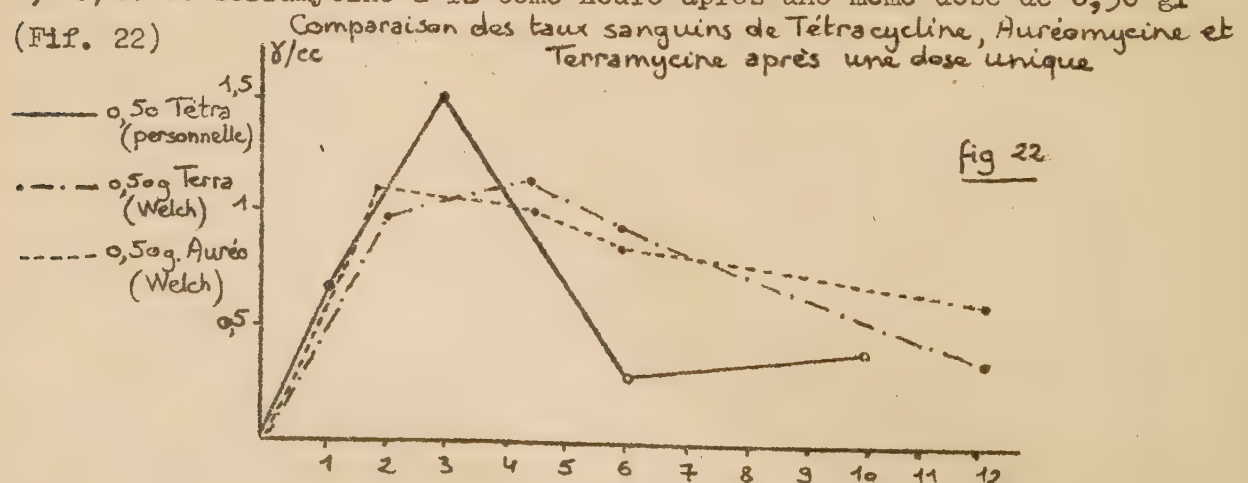
A l'inverse, le malade de la courbe 11 présente une concentration sanguine, avec 2 gr par jour, inférieure à ceux des courbes 7 et 8 qui reçoivent la moitié seulement de la dose pondérale du malade 11.

On ne peut donc pas prévoir une proportionnalité stricte entre la dose ingérée et la concentration humorale obtenue. Ceci amène à considérer l'intérêt du dosage de l'antibiotique dans le sang d'un malade traité par cette drogue, afin d'en régler la posologie jusqu'à ce que l'on ait obtenu une concentration sanguine satisfaisante. On peut ainsi s'assurer que le germe est mis en présence de la concentration inhibitrice définie in vitro sur ce germe, lorsque l'on aura eu l'occasion de "sortir" la souche de l'organisme.

d) Comparaison des taux de tétracyclinémie avec les concentrations sanguines obtenues avec l'Auréomycine et la Terramycine.

Les concentrations obtenues après absorption par voie buccale des deux premiers antibiotiques du groupe des Tétracyclines ont été largement étudiées par différents auteurs français et étrangers.

Dose unique. Parmi ces auteurs WELCH (7) trouve 1,2 γ /cc après une dose unique de 0,50 gr per os d'Auréomycine. Le même auteur trouve également 1,2 γ /cc de Terramycine à la 6ème heure après une même dose de 0,50 gr (Fig. 22)



Ces taux sont très voisins de ceux que nous avons trouvés après 0,50 gr de Tétracycline, à la troisième heure ; les trois courbes sont superposées sur la figure 22.

Prises répétées. Avec des prises de 0,50 gr ou 0,25 gr toutes les six heures, WELCH (8) obtient avec la Terramycine, des taux variant entre 1 et 3 %/cc et, avec l'Auréomycine, également entre 1 et 3 %/cc.

Ces taux sont nettement inférieurs à ceux que nous avons trouvés avec la Tétracycline, à dose égale ; si nous établissons des courbes moyennes avec celles obtenues lors de nos dosages, nous avons des taux voisins de 3 %/cc pour 0,25 gr toutes les 6 heures et voisins de 4 %/cc pour 0,50 gr toutes les six heures.

Ces courbes sont comparées à celles de WELCH sur les figures 23 et 24

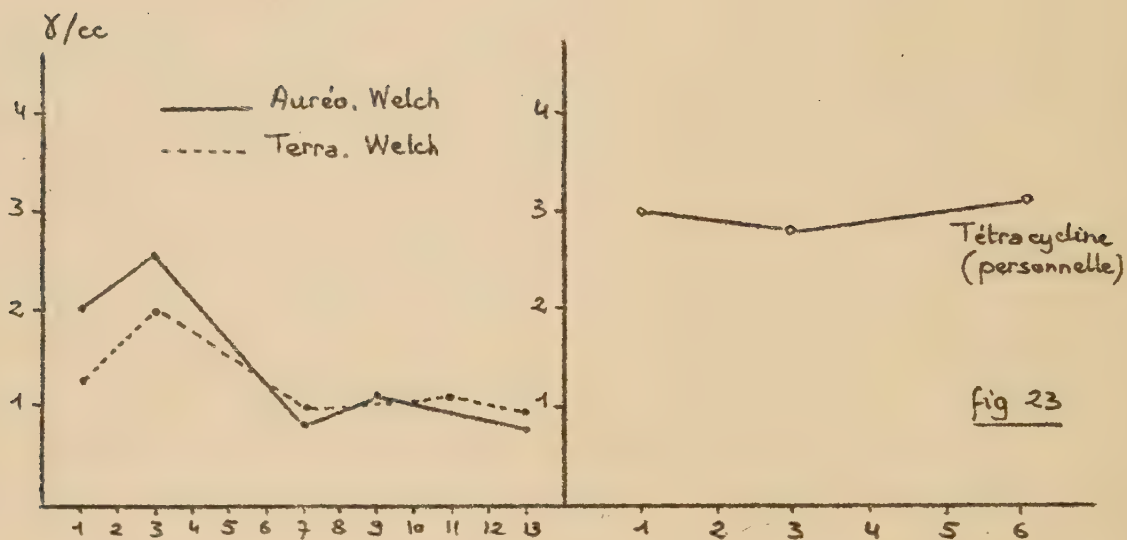
Toutefois, les grandes variations observées dans les chiffres que nous avons obtenus chez des sujets différents rendent un peu artificielle une telle comparaison, d'autant plus que les auteurs américains ont utilisé une méthode différente de la nôtre pour leurs titrages.

Aussi, pour éliminer ces deux causes d'erreur, nous avons étudié les concentrations pour la tétracycline et la chlorotétracycline, à la même dose et successivement chez un même sujet, en utilisant la même méthode de titrage décrite plus haut.

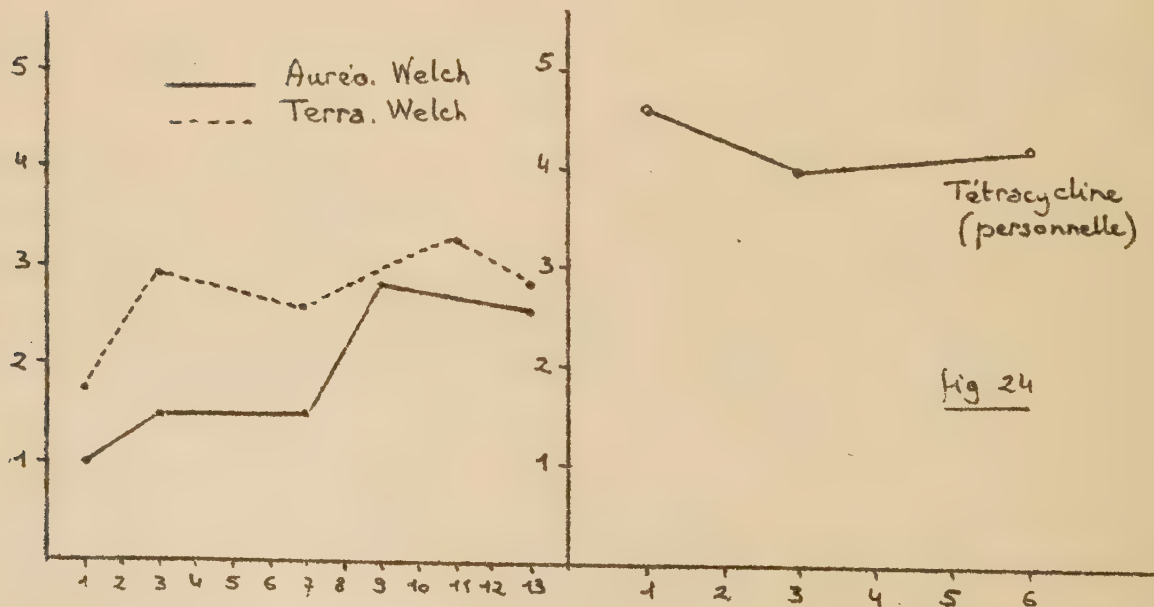
Pour chaque dosage, nous avons employé le plasma "temps zéro" du malade correspondant, pour les dilutions de la gamme-étalon, et congelé le plasma à titrer immédiatement après la prise de sang et la centrifugation. Cette dernière précaution a été observée avec encore plus de soin pour les dosages de la chlorotétracycline dont on connaît la grande labilité à la température du laboratoire.

Nous avons commencé, chaque fois, par administrer la tétracycline au rythme de 0,50 gr toutes les six heures pendant trois jours. Puis, les ponctions veineuses étant pratiquées après trois jours de traitement, nous avons cessé toute administration d'antibiotique pendant trois jours pour permettre l'élimination complète de la Tétracycline. Nous avons alors repris les ingestions avec la chlorotétracycline, aux mêmes doses, pour faire les prises de sang dans les mêmes conditions qu'avec la Tétracycline.

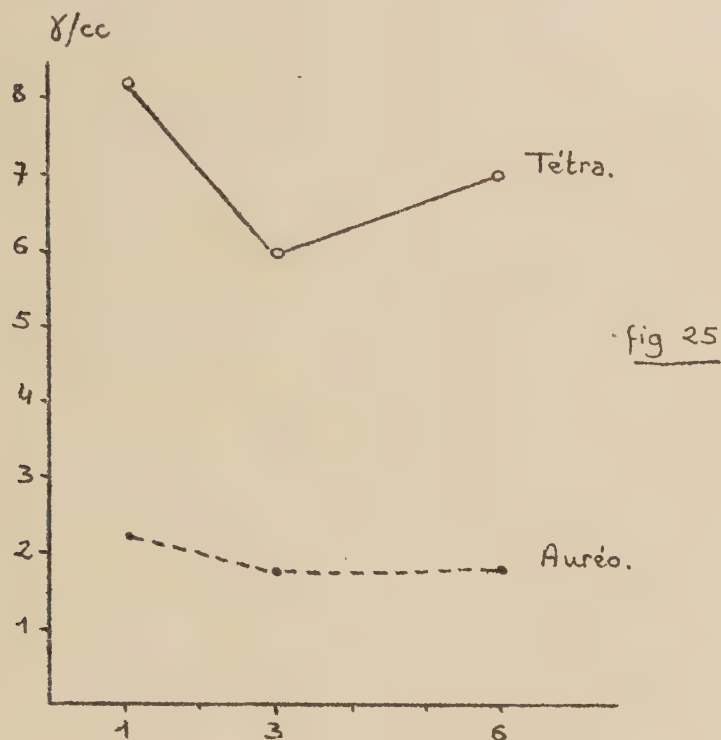
0,25g toutes les 6 heures



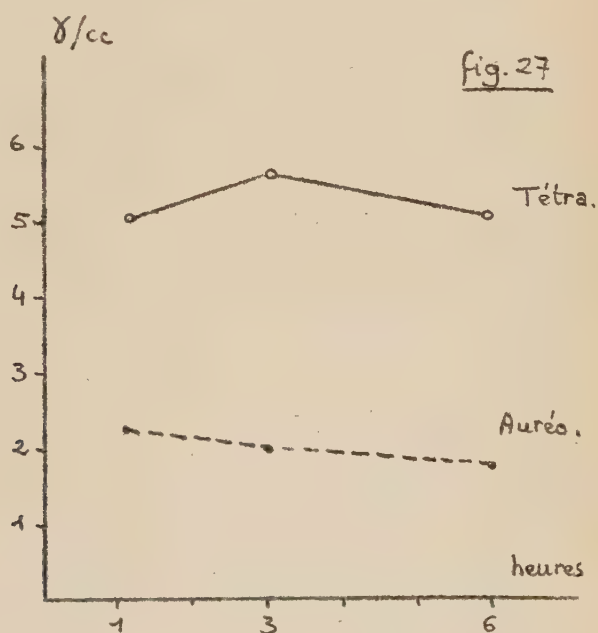
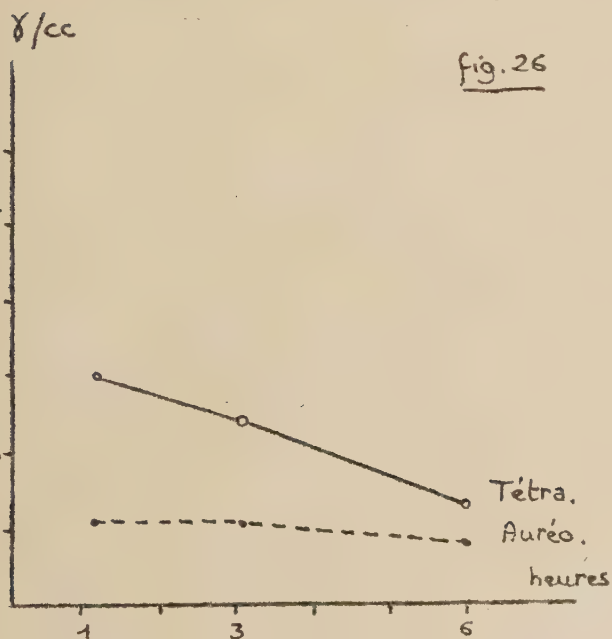
0,50g toutes les 6 heures



Chez un premier sujet, la différence a été considérable : des concentrations sanguines de 6 à 8 δ /cc pour la tétracycline, et aux alentours de 2 δ /cc pour l'Auréomycine. (fig. 25)



Les mêmes faits sont observés chez deux autres sujets traités de la même façon (fig. 26 et 27)



Il convient de faire remarquer ici la décroissance rapide et régulière de l'Auréomycine entre deux prises espacées de six heures ; tandis que, -sauf dans un cas- les taux de Tétracycline se maintiennent à un taux à peu près constant. Il semble donc que l'élimination de l'Auréomycine soit plus rapide que celle de la Tétracycline, et que, pour cette dernière, le rythme d'une prise toutes les six heures per os soit, plus encore que pour la Chlorotétracycline, convenable pour le maintien d'un taux humoral constant.

Si l'on se reporte aux tableaux des concentrations inhibitrices des différentes souches de germes pathogènes, pour les trois Tétracyclines, on peut se rendre compte que ces microbes sont sensibles, in vitro, à ces mêmes concentrations d'Auréomycine, de Terramycine, et de Tétracycline.

Dans la mesure où l'on peut transposer les résultats du laboratoire à la clinique, on devrait donc pouvoir attendre de la Tétracycline une action antibiotique supérieure à celle de la chlorotétracycline et de l'Oxytétracycline, puisque, à dose égale d'absorption par voie buccale, la Tétracycline donne une concentration humorale supérieure à celles que l'on obtient avec les deux autres Tétracyclines.

Il s'agit donc, théoriquement, d'un antibiotique plus actif que les deux premiers nés de la série.

B. - Liquide céphalo-rachidien.

La diffusion de l'Auréomycine et de la Terramycine à travers les méninges, saines ou enflammées, est très faible, souvent nulle.

Parmi huit sujets recevant une dose élevée de Terramycine - 4 grammes par jour- HERRL et HEILMANN (9) ne retrouvent l'antibiotique que dans un seul L.C.R., au taux de 18/cc.

Avec 3 grammes d'auréomycine par jour, les mêmes auteurs (10) décèlent des doses variables, toujours faibles, dans le liquide céphalo-rachidien, représentant au maximum le quart du taux sanguin. Le tableau suivant (Fig. 28) groupe leurs résultats.:

Il ne semble pas que l'on puisse attendre de la Tétracycline une diffusion nettement supérieure dans le liquide céphalo-rachidien.

Concentrations en δ /cc Auréomycine	
Sérum	L.C.R.
4	0,1
0,5	0,1
2	0
4	0
4	1,2
2	0,5

Fig. 26

WOOD et KIPNIS (11) ont recherché l'antibiotique dans le liquide céphalo-rachidien après son administration intra-veineuse (une dose de 0,50 gr) Ils ont trouvé des taux de 0,07 δ /cc à 0,15 δ /cc. Il est manifeste que ces taux accusent un passage de la Tétracycline dans les espaces sous-arachnoïdiens plus marqué qu'avec l'Auréomycine ou la Terramycine, lorsqu'on utilise la voie intra-veineuse.

En utilisant la voie buccale, nous n'avons décelé que des quantités plus faibles, situées au dessous du niveau où l'on peut attendre un effet thérapeutique sur les germes d'une infection méningée.

Tous nos malades présentaient une méningite à virus, soit essentielle, soit réaction méningée accompagnant une parotidite ourlienne. L'inflammation modérée accompagnant ces affections n'aura donc pas augmenté suffisamment la perméabilité méningée.

Les résultats de nos dosages sont présentés à la figure 29, avec la correspondance de la dose administrée per os et du taux sanguin.

Fig. 29

Dose per os et par jour	Concentration δ /cc	
	Sang	L.C.R.
1 gr	1,5	0,60
1 gr	3,6	0,30
0,50 gr	?	0,26
2 gr	5,4	0,51
2 gr	5,2	1,6

C. - Excrétion urinaire.

La tétracycline est éliminée par les reins en quantités importantes.

MAYNARD et ANDRIOLA (6) décèlent entre 100 et 200 γ /cc d'urine chez des malades recevant 0,50 gr de Tétracycline par voie buccale ou intra veineuse. Pour ces auteurs, les concentrations urinaires atteignent leur niveau maximum vers la dixième heure ; chez l'un de leurs sujets, elle a dépassé 900 γ /cc (Fig. 30). On ne peut pas dire qu'il y ait parallélisme entre la tétracyclinémie et la tétracyclinurie. Là, encore, les variations individuelles sont grandes.

Fig. 30

Dose par jour et per os	Concentration en γ /cc	
	Sang	Urines
1 gr	1,5	170
3 gr	6,2	350
1 gr	4	460
1 gr	3,2	250
1 gr	3,9	520

Chapitre IV

EFFETS SUR L'ORGANISME

A. - Toxicité de l'Auréomycine et de la Terramycine.

On peut dire que l'ingestion d'Auréomycine aux doses thérapeutiques entraîne constamment des désordres digestifs pénibles pour le malade.

Ces incidents apparaissent parfois dès le premier jour du traitement, le plus souvent après 24 ou 48 heures. Ils affectent les différents segments du tube digestif et à des degrés divers : simple sécheresse de la bouche, lésions des muqueuses buccales et linguale allant jusqu'à l'ulcération (FINLAND) (12), brûlures de la région épigastrique témoignant une simple irritation de la muqueuse gastrique, mais qui peut aller jusqu'à l'ulcération comme l'ont montré BROWN et LEWIS (13) en pratiquant des gastroscopies systématiques chez des malades traités par l'Auréomycine. Les diarrhées sont également fréquentes : de la simple émission de selles liquides avec flatulences à la diarrhée grave avec émission de glaires, déshydratation et prostration. La tuméfaction des muqueuses des segments terminaux du tube digestif provoque parfois des sigmoïdites, des rectites, avec des douleurs intolérables.

Outre l'action irritante propre de l'Auréomycine, on pense que ces accidents sont liés à la disparition de la flore microbienne normalement hébergée par le tube digestif, cette disparition entraînant une carence en vitamines du groupe B apportées on peut dire physiologiquement par ces germes commensaux.

Les nausées et les vomissements sont également très fréquents, survenant souvent précocement, et il n'est pas besoin d'attendre les vomissements graves, insupportables, pour ce mander d'urgence l'arrêt de l'aureomycinothérapie.

Au niveau du foie, l'Auréomycine exerce son action toxique, LEPPER (14) a mis l'accent sur la possibilité d'altération des cellules hépatiques à type de dégénérescence graisseuse. Les doses thérapeutiques courantes peuvent les déterminer.

La Terramycine provoque, à un degré moindre en intensité et en fréquence, les mêmes troubles que l'Auréomycine.

Outre ces troubles liés à la toxicité directe du produit ou à la destruction de la flore intestinale normale, on a signalé des accidents graves en rapport avec une substitution de flore. Les commensaux sensibles à l'antibiotique disparaissent du tube digestif, laissant la place à des microorganismes résistants dont le développement excessif entraîne des désordres graves. C'est ainsi que l'on a observé des entérocolites pseudo-membraneuses à staphylocoque doré (RENTCHNICK) (15), DEARING et HEILMAN (16), BROWN (17) etc...) des superinfections par des agents fungiques, *Aspergillus* par exemple.

Les surinfections liées à des substitutions de flore peuvent déborder le cadre des voies digestives et atteindre l'appareil respiratoire et urinaire.

Il est certain que ces accidents variés ne sont pas l'apanage de l'Auréomycine ni de la Terramycine. La plupart des antibiotiques peuvent les déterminer. Mais la fréquence de ces troubles survenant lors de l'ingestion des deux antibiotiques considérés rend souvent délicate leur prescription en thérapeutique anti-infectieuse.

B. - Toxicité de la Tétracycline chez l'animal.

CUNNINGHAM et coll. (18) ont étudié chez les animaux de laboratoire la toxicité de la Tétracycline. Ils ont déterminé la dose létale à 50 % (L 50) chez la souris et le rat, en comparaison avec l'Auréomycine. Les chiffres publiés par ces auteurs montrent, chez les animaux étudiés, une tolérance supérieure à l'égard de la Tétracycline -fig 31- Par exemple, la dose létale par voie intra-péritonéale pour la souris est de 330 milligrammes par kilog de poids, contre 192 mg/kg pour la chlortétracycline. Les autres voies d'administration donnent des résultats semblables, sauf toutefois, chez un lot de rats où la L 50 par voie péritonéale est sensiblement la même.

Les mêmes auteurs n'ont décelé aucune modification hématologique chez des souris recevant 100 mg/kg per os chaque jour, pendant six semaines. Ils ont, en outre, administré par voie veineuse à plusieurs groupes de chiens des doses variant entre 10 et 30 mg/kg pendant trois semaines sans observer de trouble notable. Ils ont retrouvé normaux à la fin de ...

Fig. 31

Espèces	Voie	Dose létale 50 % (mg/kg)	
		Tétra.	Auréo.
souris	IV	170	155
	IP	330	392
	per os	3000	3000
rat	IV	220	160
	IP	320	335
	per os	3000	3000

l'expérience, toute une série de tests biologiques : temps de coagulation, test hépatique à la B.S.P., épreuve rénale à la P.S.P., glycémie et hémogramme.

Les mêmes faits ont été notés chez quatre chiens à qui CUNNINGHAM et ses collaborateurs (18) ont donné 100 mg/kg per os chaque jour pendant trois mois.

Egalement chez le rat et la souris ENGLISH et P'AN (3) n'ont noté aucun symptôme pathologique avec des doses allant de 100 à 400 mg/kg per os et par jour pendant quatre semaines, si ce n'est un gain de poids plus important que celui d'un groupe d'animaux-témoins. Cette stimulation de la croissance des rongeurs a, d'ailleurs, été maintes fois notée avec d'autres antibiotiques.

C. - Effets secondaires chez l'homme.

La faible toxicité de Tétracycline s'est manifestée dès les premiers essais thérapeutiques menée par les auteurs américains. De ces études, il ressort que les accidents liés à l'absorption de la Tétracycline sont de même type que ceux observés avec la Terramycine et l'Auréomycine mais avec une fréquence et un degré de loin inférieurs.

PUTNAM, HENDRICKS et WELCH (5) ont publié une intéressante statistique sur les incidents qu'ils ont notés chez 217 sujets adultes recevant chacun 2 gr de Tétracycline par jour pendant trois jours. On voit sur la tableau suivant (fig. 32) inspiré des résultats de ces auteurs, que les troubles sont un peu moins fréquents avec l'administration sous forme de capsules que sous forme de comprimés. PUTNAM et ses collaborateurs ne proposent d'ailleurs aucune explication de cette différence.

	groupe "capsules" 106 sujets	groupe "comprimés" 111 sujets
nausée	4	6
vomissements	0	1
diarrhée	0	1
flatulences	23	27
réactions cutanée allergiques	2	2
prurit généralisé	1	5

Fig. 32

Quoi qu'il en soit, il est remarquable que sur plus de 200 sujets, un seul ait présenté des vomissements et un seul un épisode diarrhéique. Les autres manifestations revêtant un caractère pathologique ne dépassant guère en fréquence les 20 % et sont toutes de type minour.

Chez plusieurs malades à qui ils ont donné 1 gr de Tétracycline par jour, MINIERI et FIERMANI (4) n'ont noté aucun incident d'intolérance.

Cependant, ENGLISH et P'AN (3) rapportent un cas de nausées violentes avec vomissements survenus chez un sujet traité pour une infection chirurgicale de la jambe et ayant reçu 1 gr de Tétracycline par jour pendant deux jours. Les troubles ont amené à cesser l'antibiotique.

A l'hôpital Pasteur, chez les 27 malades traités pour des affections variées, microbiennes ou virales, nous n'avons observé aucun symptôme de cette intensité.

Une malade de 28 ans, recevant 2 gr de Tétracycline par jour, a présenté quelques brûlures de la région épigastrique après trois jours de traitement. Mais il s'agissait là d'un cas de parotidite ourlienne, et il est difficile de dire si ces troubles doivent être mis sur le compte de la Tétracycline, ou sur celui de la localisation pancréatique de l'infection ourlienne.

Nous avons noté un cas de douleurs abdominales à type de coliques, accompagnées de diarrhée intense (émission de selles liquides, sans glaires ni sang) survenant chez une femme de 38 ans traitée pour Brucellose. Cette malade recevait 2 gr de Tétracycline depuis cinq jours quand cet incident est survenu. Tout est rentré dans l'ordre dans les 48 heures

qui ont suivi l'arrêt de la médication.

Tous les autres malades ont bien supporté les doses courantes de 1 à 3 grammes par jour, pendant des temps variant de 2 à 12 jours, sans présenter aucun symptôme pénible. Tout au plus avons nous observé chez quelques-uns d'entre eux, quelques troubles digestifs mineurs, du genre pesanteur abdominale, anorexie légère ou "bouche pâteuse". Aucun de ces incidents ne pouvait amener à réduire la dose administrée, ni, à plus forte raison, interrompre le traitement.

Citons ici un cas qui illustre bien la tolérance de la Tétracycline.:

Un homme de 55 ans hospitalisé pour un abcès rétro-coecal d'origine appendiculaire et recevant 2 gr de Chloramphénicol par jour, présente, au 4ème jour, des troubles digestifs (nausées, brûlures épigastriques, douleurs abdominales avec diarrhée) accompagnés d'une éruption maculeuse répartie sur le tronc et les membres. Le traitement au chloramphénicol est alors suspendu et remplacé par une même dose de tétracycline. En 48 heures, les troubles diminuent et disparaissent tandis que la tétracycline est maintenue à 2 gr. par jour pendant 8 jours. La faible toxicité de la Tétracycline aura donc permis, non seulement un traitement prolongé, mais aussi la sédation des troubles provoqués par le chloramphénicol.

D. - Résultats thérapeutiques.

Ce chapitre déborde un peu le cadre de cet ouvrage.

Nous voudrions cependant rapporter deux observations qui montrent ce que l'on peut attendre d'une détermination de la concentration d'un antibiotique utilisé en thérapeutique.

Observation 1. H. Dr... 63 ans. Entre à l'hôpital PASTEUR pour un anthrax de la nuque. La lésion est largement développée : le placard violacé atteint environ six centimètres de diamètre, et sa surface est parsemée de cratères bourbillonneux qui ne sont pas encore parvenus à maturité.

L'état général est bien conservé, la glycémie est à 1,10 gr pour mille, la température avoisine 38°. Un prélèvement de pus permet d'isoler le germe, un Staphylocoque doré dont l'antibiogramme montre sa sensibilité à l'égard de la Terramycine et de l'Auréomycine

(sensible à 0,5 δ /cc)

Outre les pulvérisations au Lucas-Championnière, le malade est mis à 1 gr de Tétracycline par jour.

L'évolution de l'anthrax est arrêtée, l'inflammation locale diminuée, les bourbillons sont facilement éliminés, et, en cinq ou six jours, la guérison est acquise.

Un dosage de Tétracycline pratiqué au troisième jour du traitement montre la présence de 6 $\%$ de l'antibiotique par centimètre cube de sang.

Ce malade réalisait donc les conditions favorables d'un traitement par la Tétracycline : germe sensible à une concentration d'antibiotique nettement inférieure au taux sanguin obtenu avec une dose modérée de la drogue.

La deuxième observation relate un cas tout différent.

Observation 2. Soeur X... 42 ans, entre pour un érysipèle de la face au début. La plaque érysipélateuse siège au niveau de l'aile gauche du nez ; elle est typique et s'accompagne d'un état infectieux banal, avec une fièvre à 39°5. La malade est mise à 2 gr de Tétracycline par jour, en quatre prise.

Or, les jours suivants, loin de rétrocéder, la lésion s'étend à l'hémiface gauche, déborde sur l'aile droite du nez, et tend à envahir la joue droite, tandis que la température se maintient à 39°. Ce résultat surprend, car le Streptocoque de l'érysipèle est généralement sensible aux antibiotiques du groupe des Tétracyclines. Le germe responsable de l'affection présente ne peut pas être isolé, mais il y a tout lieu de penser qu'il n'échappe pas à la règle.

Le troisième jour, la Tétracycline est arrêtée, et remplacée par l'association Pénicilline-Streptomycine qui enlève rapidement la guérison. Mais auparavant, deux prises de sang sont pratiquées qui permettent un dosage de la Tétracyclinémie. Et les taux obtenus donnent une explication de cet échec : trois heures après une prise de 0,50 gr, le sang de la malade ne contient que 0,32 $\%$ de Tétracycline par cc de sang, et 0,26 δ /cc après six heures. De tous les taux mesurés chez nos malades ces derniers sont les plus faibles. Il s'agit donc là d'une malade dont la concentration sanguine en Tétracycline se trouve très au-dessous de la moyenne normale, et ce pour des raisons difficiles à établir : perméabilité intestinale à la tétracycline très faible, ou encore élimination

intense et rapide par les émonctoires. Quoiqu'il en soit, la Tétracyclinémie était insuffisante pour obtenir l'effet thérapeutique escompté sur un germe qui devait répondre à l'action de l'antibiotique administré à une dose théoriquement convenable.

CONCLUSION

La détermination in vitro de la sensibilité aux antibiotiques d'une souche microbienne isolée d'un organisme malade est entrée dans la pratique courante. L'antibiogramme ainsi obtenu permet d'adapter qualitativement le traitement à l'infection considérée.

Lorsque l'on a affaire à un antibiotique administré par voie buccale, il existe entre sa diffusion à travers la barrière intestinale et son élimination par les émonctoires, un état d'équilibre qui amène la concentration de l'antibiotique à un niveau très variable avec les individus.

Il n'est pas possible, pour une dose donnée d'un antibiotique, de prévoir le taux sanguin que l'on obtiendra, et qui devra cependant se situer au-dessus de la concentration inhibitrice définie in vitro à l'égard de la souche incriminée. La mesure de la concentration sanguine doit fournir de précieux renseignements pour régler la posologie de la drogue, et l'adapter aux exigences de la souche microbienne.

Parmi les quelques techniques de dosage utilisées au laboratoire de recherche, celle qui utilise la méthode de diffusion verticale en gélose molle est facilement applicable au laboratoire clinique, du fait même de sa simplicité et de sa précision.

L'apparition de la Tétracycline n'apporte sans doute aucune propriété nouvelle ; les germes résistants aux antibiotiques déjà utilisés échappent également à son action. La remarquable tolérance de la Tétracycline, sa diffusion humorale supérieure, alliées à une action superposable à celles de la chlortétracycline et de l'Oxytétracycline, en font un antibiotique qui pourrait se substituer aux deux premiers nés du groupe des Tétracyclines. Les résultats d'une longue expérimentation clinique nous apprendront si cette destination se confirme.

La production de souches résistantes par les germes pathogènes appelle parallèlement la production de nouveaux antibiotiques pour lutter contre les infections microbiennes les plus rebelles; celles-ci

demeurent graves, en dépit de la variété d'antibiotiques dont on dispose déjà en thérapeutique.

L'obtention par un procédé purement chimique d'un antibiotique nouveau, à la suite de la suppression d'un radical chimique simple, amène à imaginer toute une série de nouvelles drogues obtenues par synthèse à partir du noyau central de la Tétracycline, auquel on ajouterait un ou plusieurs radicaux. Il y a peut-être là une source de médications nouvelles qui viendraient compléter l'arsenal thérapeutique encore insuffisant.

Vu le Président de Thèse
Raymond Garcin

Vu le Doyen de la Faculté
Léon Binet

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris :
J. SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

1. J.H. BOOTHE, J. MORTON, J.P. PETISI, R.G. WILKINSON et J.H. WILLIAMS. Chemistry of Tétracycline. Antibiotics annual. 1953-54. p. 46.48.
2. Samuel S. WRIGHT, Elmer E. PURCELL Ben D. LOVE, Thomas W. MOU, Edward H. KASS et Maxwell FINLAND. Clinical and laboratory observations on tétracycline Antibiotics annual. 1953-54. p. 92- 97.
3. A.R. ENGLISH, S.V. P'AN, J.F. GARDICKI et W.A. WRIGHT. Tétracycline, Microbiologic, pharmacologic and clinical évaluation. Antibiotics annual 1953-54. p; 70 - 80
4. P. Paul MINIERI, Melvin C. FIRMAN, A.G. MISTRETTA Anthony ABBEY, Clark E. BRICKER, Neil E. RIGLER et Herman SOKOL. A new broad sepctrum antibiotic of the tétracycline group. Antibiotics annual. 1953-54 p. 81 - 87.
5. L.E. PUTNAM, F.D. HENDRICKS et H. WELCH. Tétracycline, a new antibiotic. Antibiotics annual 1953-54 . P. 88 - 91.
6. Aubre de L. MAYNARD, Joseph C. ANDRIOLA et Aaron PRIGOT. Tétracycline hydrochloryde studies on absorption, diffusion excretion clinical trial: Antibiotics annual 1953-54 p. 102 - 107
7. Henry WELCH, Charles N. LEWIS. Antibiotic therapy 1953. Ch. VII p.193
8. Henry WELCH, Charles N. LEWIS. Antibiotic thérapy 1953. Ch. VII p.197
9. HERMEL et HEILMANN. Proc. Staff. Mayo Clinic. 1949- 24- 157.
10. HERMEL et HEILMANN. Proc. Staff. Mayo Clinic. 1949-25 - 183.
11. Walter S. WOOD et Gilbert KIPNIS. The concentrations of tétracycline, chloretetracycline and oxytetracycline in the cerebrospinal fluid after intraveinuous administration antibiotics annual 1953-54. p. 98 - 101.
12. M. FINLAND et L. WEINSTEIN. Complications induced by antimicrobial agents. New Engl. Jour. Med. 248- 220 - 226 - 1953.
13. R.L. BROWN. The gastrointestinal tract following aureomycin therapy. antib. Chemotherapy 2 5.11. 1952.
14. H.H. LEPPER, H.J. ZIMMERMAN, G. CARROL, E.R. CALDWELL, H.W. SPIES; C.R. WOLFE et H.D. DOWLING. Effets of large doses of aureomycin on human liver. Arch. Inter. Med. 88 271. 183 .1951.
- 15: P. BRENTCHNICK. Les accidents provoqués par les antibiotiques. Antibiotica et chemotherapia. Progr. 1. 96-179. S. Karger, Basel/ New York 1954.

16. W.H. DEARING et HEILAMNN. Micrococcic enteritis as a complac of antibiotic therapy. Its reponse to Erythromycin. Proc. staff. Meet. Mayo Clinic. 28. 121.134.
17. C. BROWN, S. PROPP. C.H. GUEST, R.T. BEEBE et L. EARLY. Fatal fungus infections complicating antibiotic therapy. J. Amer. Med Ass. 152. 206-208. 1953.
18. Raymond W. CUNNINGHAM, L.R. HINES Edgar H. Stoley, Robert E. VESSEY et Nicholas, N. YNDA. Pharmacology of tétracycline. Antibiotics annual 1953-54. P. 63-69.
19. Francisco Ruiz SANCHEZ, Amado Ruiz Sanchez, Alejandro BECERRA et Elba Naranjo GRANDA (Mexico). Antibiotics chemoth. 1954- T. 4 p. 402-405. Treatment of exanthematic typhus with tétracycline.
20. MITCHINSON et SPICER. A method of estimating streptomycin in serum and other body fluids b diffusion through agar en closed in glass tubes, Jour. of gen Microb. 1949. 3. 184.
21. CHATEAU et VELU. Méthode simple de titrage de la Pénicillinémie par diffusion, sans erreur sérum C.R. Soc. Biol. 11-II-1950.

